

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 15798	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/10350	International filing date (day/month/year) 23 December 1999 (23.12.99)	Priority date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/00		
Applicant JOMAA, Hassan		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01 July 2000 (01.07.00)	Date of completion of this report 21 March 2001 (21.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/10350

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☒ the international application as originally filed.

☐ the description, pages _____, as originally filed,
 pages 1,4-11, filed with the demand,
 pages 2,3, filed with the letter of 05 March 2001 (05.03.2001),
 pages _____, filed with the letter of _____.

☐ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-10, filed with the letter of 05 March 2001 (05.03.2001),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10350

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

1. Claims 1 to 10 refer to subject matter covered by PCT Rule 67.1(iv) in the opinion of the Examining Authority. Consequently, no expert report has been established about the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)). However, novelty and inventive step are examined although this was not stipulated in PCT Rule 67.1(iv).
2. Due to a problem of disclosure and support by the description, Claims 1, 2, 9 and 10 (originally 1-3, 10 and 11) have not been searched (see also PCT Form/ISA/210). These claims cannot therefore be the subject of an examination (see PCT Rule 66.1(e)) and therefore this report refers only to the subject matter of Claims 3 to 8.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10350

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	5-8	YES
	Claims	3, 4	NO
Inventive step (IS)	Claims	5-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Citations

This report makes reference to the following search report citation:

D1 US-A-5 652 227 (TERONEN OLLI PEKKA ET AL) 29 July 1997.

2. PCT Article 33(2) (Novelty)

The subject matter of Claims 3 and 4 of the present application does not meet the requirements of PCT Article 33(2).

D1 discloses that the bisphosphonic acid claimed in present Claim 3 (see column 5, lines 14-33) can be used against acne (see column 4, line 9). This document is therefore prejudicial to novelty for Claims 3 and 4.

3. PCT Article 33(3) (Inventive step)

Present Claims 5-8 meet the requirements of PCT Article 33(3). None of the search report citations gives grounds to assume that the bisphosphonic acid

claimed in present Claim 3 is used to treat the diseases listed in Claims 5 to 8.

4. PCT Article 33(4) (Industrial applicability)

As mentioned above no expert report has been established about industrial applicability of Claims 1 to 10; their patentability is dependent on their wording and on national and regional patent law. The PCT does not have any uniform criteria in this field.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/10350

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claim 7 is not clear because it claims treatment of diseases (see "treatment of accompanying infections in AIDS patients") which are also excluded (see "with the exception of AIDS and inflammation caused by AIDS and resultant diseases").
2. The expression "compounds which when applied form the compounds to be administered as metabolic or by products" (see Claim 1) is vague and not clear because it includes a large number of undetermined compounds. As a result the subject matter of these claims is not clearly defined (PCT Article 6).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 23 MAR 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 15798	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10350	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder JOMAA, Hassan		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 01/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Giacobbe, S Tel. Nr. +49 89 2399 8463 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1,4-11	ursprüngliche Fassung			
2,3	eingegangen am	06/03/2001	mit Schreiben vom	05/03/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-10	eingegangen am	06/03/2001	mit Schreiben vom	05/03/2001
------	----------------	------------	-------------------	------------

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1, 2, 9, 10; 1-10 (only IA).

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-10 (only IA) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1, 2, 9, 10 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/10350

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	5-8
	Nein: Ansprüche	3,4
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	5-8
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-10 (see Separate Sheet)

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

1. Teil I

Die neu eingereichten Ansprüche 1-10 sind zulässig in Sinne von Artikel 34(2)(b) PCT.

2. Teil III

2.1 Die Ansprüche 1-10 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT). Allerdings werden die Neuheit und die erfinderische Tätigkeit geprüft werden, obwohl dies nicht von der Regel 67.1 (iv) PCT vorgeschrieben ist.

2.2 Mangels Offenbarung und Unterstützung durch die Beschreibung sind die Ansprüche 1, 2, 9 und 10 (ursprünglich 1-3, 10 und 11) nicht recherchiert worden (siehe auch Form PCT/ISA/210). Diese Ansprüche können daher nicht Gegenstand einer Prüfung sein (siehe R. 66.1(e) PCT), und deshalb bezieht sich dieser Bescheid nur auf den Gegenstand der Ansprüche 3-8.

3. Teil V

3.1 Zitierte Dokumente

In diesem Bericht wird das folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokument (D) genannt:

D1: US-A-5 652 227 (TERONEN OLLI PEKKA ET AL) 29. Juli 1997

3.2 Art 33(2) PCT (Neuheit)

Der Gegenstand der Ansprüche 3 und 4 der vorliegenden Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

Dokument D1 veröffentlicht, dass die in der vorliegenden Anspruch 3 beanspruchten Bisphosphonsäure (siehe Spalte 5, Zeilen 14-33) gegen Akne (siehe Spalte 4, Zeile 9) verwendbar sind. Dieses Dokument ist deshalb für die Ansprüche 3 und 4 neuheitsschädlich.

3.3 Art 33(3) PCT (Erfinderische Tätigkeit)

Die vorliegenden Ansprüche 5-8 erfüllen die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT. Keines der im Recherchenbericht erwähnten Dokumente legt die Vermutung nah, dass die im vorliegenden Anspruch 3 beanspruchten Bisphosphonsäure zur Behandlung der

in den Ansprüchen 5-8 aufgezählten Krankheiten eingesetzt werden können.

3.4 Art 33(4) PCT (Gewerbliche Anwendbarkeit)

Wie oben erwähnt, wird über die gewerbliche Anwendbarkeit der Ansprüche 1-10 kein Gutachten erstellt; ihre Patentierbarkeit ist sowohl von ihrer Formulierung als auch von nationalem bzw. regionalem Patentrecht abhängig. Das PCT stellt in diesem Feld keine einheitlichen Kriterien her.

4. Teil VI

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

Anmelde Nr.	Veröffentlichungsdatum	Anmeldedatum	Prioritätsdatum
Patent Nr.	(Tag/Monat/Jahr)	(Tag/Monat/Jahr)	(zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO 00/01238	13.03.00	1.7.99	6.7.99
DE 198 28 450	30.12.99	26.6.98	

5. Teil VIII

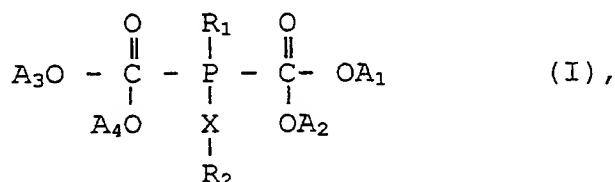
5.1 Anspruch 7 ist nicht klar, weil er die Behandlung von Krankheiten beansprucht (siehe "Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten"), die dann auch ausgeschlossen sind (siehe "mit Ausnahme von AIDS und durch AIDS ausgelöste Entzündungen und deren Folgeerkrankungen").

5.2 Der Ausdruck "Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreicheinden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden" (siehe Anspruch 1) ist vage und unklar, weil er eine Vielfalt von unbestimmten Verbindungen umfaßt. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieser Ansprüche nicht klar sei (Artikel 6 PCT).

-2-

Immunol. Med. Microbiol. 1999 Sep.; 25(4); 371-8). Zu dieser Gruppe von Erregern gehören Plasmodium falciparum, Erreger der Malaria-, Mycobacterium tuberculosis, Erreger der Tuberkulose und das Epstein-Barr-Virus, Erreger der Mononukleose. Diese Erreger halten durch Simulation immunsupprimierender $\gamma\delta$ -T-Zellen das Immunsystem in Schach. Dadurch kommt keine echte Immunabwehr zustande. Die Mikroorganismen können dadurch im Wirt existieren und für sehr lange Zeit persistieren.

Es wurde nun gefunden, daß Stoffe der allgemeinen Formel (I)



worin

A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Metallen der 1., 2. und 3. Hauptgruppe des Periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin ableiten, besteht,

X wegfällt oder aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, Alkenylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen und Amidino besteht,

R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH, NH_2 , $-\text{CH}_3$ besteht,

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH, $-\text{NH}_2$, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester sowie Salzen der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden,

AMENDED SHEET

-3-

in Mensch und Tier zu einer Inaktivierung der $\gamma\delta$ -T-Zellen führen. Damit eignen sich diese Stoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionskrankheiten, verursacht durch Parasiten, Bakterien und Viren. Insbesondere eignen sich diese Stoffe für die Eradikationstherapie persistierender Infektionserreger einschließlich *Helicobacter Pylori*, Chlamydien und Hepatitis C Virus.

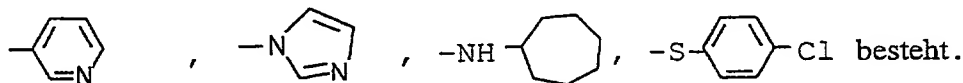
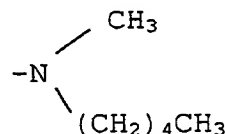
Ferner eignen sich diese Substanzen als Zusatz zu Impfstoffen zur Verstärkung der Immunreaktion bei Impfungen.

Bevorzugt eignen sich Stoffe der Formel (I), für die

A_1, A_2, A_3, A_4 , die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, den Metallen der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des Periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, X wegfällt oder aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $(CH_2)_{1-6}$, insbesondere $(CH_2)_{1-5}$ und Amidino besteht,

R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH, NH_2 , $-CH_3$ besteht, und

R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-NH_2$,



Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

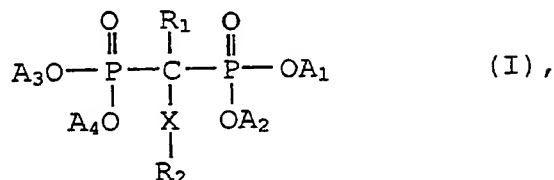
Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

AMENDED SHEET

-12-

Patentansprüche

1. Verwendung von Bisphosphonsäuren der allgemeinen Formel



worin

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Metallen der 1., 2. und 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, Ca, Mg, Al sowie substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin ableiten, besteht,

X wegfällt oder aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, Alkenylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen und Amidino besteht,

R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH, NH₂, -CH₃ besteht,

R₂ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH, -NH₂, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, und

deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Amiden, Estern sowie Salzen der Ester oder Verbindungen, die bei Applikation die zu verabreichenden Verbindungen als Stoffwechsel- oder Abbauprodukte bilden, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Inaktivierung der γδ-T-Zellen zur Vorbeugung und Therapie von Erkrankungen verursacht durch Parasiten, Viren, Bakterien und Pilze mit Ausnahme von AIDS und durch AIDS ausgelöste Entzündungen sowie deren Folgeerkrankungen, nämlich der Degeneration von Bindegewebe.

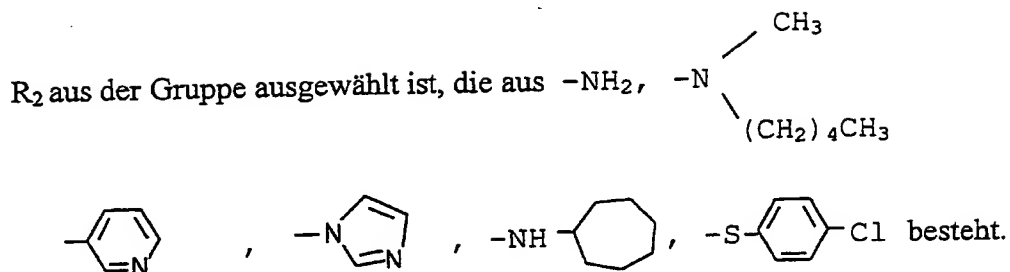
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

A₁, A₂, A₃, A₄, die gleich oder verschieden sein können, aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, den Metallen der 1., 2. oder 3. Hauptgruppe des periodischen Systems, wie Na, K, substituiertem und unsubstituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin ableiten, besteht,

X wegfällt oder aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus (CH₂)₁₋₆, insbesondere (CH₂)₁₋₅ und Amidino besteht,

R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, OH, NH₂, -CH₃ besteht, und

-13-



3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Bisphosphonate aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Aminohydroxymethyliden-bisphosphonsäure, 2-Amino-1-hydroxyethyliden-1,1-bisphosphonsäure, 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, 6-Amino-1-hydroxyhexyliden-1,1-bisphosphonsäure, Amidinomethylen-bisphosphonsäure, 3-Methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäure, 2-(3-Pyridinyl)-1-hydroxyethyliden-bisphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethyliden-1,1-bisphosphonsäure, Cycloheptylaminomethylendiphosphonsäure, 4-Chlorphenyl-thiomethylen-1,1-bisphosphonsäure sowie deren Derivaten besteht.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Therapie und Prophylaxe der Acne vulgaris, der Tuberkulose bei Mensch und Tier, der Lepra, und weiterer Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, von Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, der Helicobacter Pylori und der Chlamydien zur Vorbeugung oder im Rahmen einer Therapie von Herz- und Gefäßerkrankungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 bei der Eradikationstherapie von Bakterien und Viren.
6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Eradikation von Helicobacter Pylori und Chlamydien.
7. Verwendung nach Anspruch 5 zur Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorganen verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesvi

AMENDED SHEET

ren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Eppstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Eppstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien) mit Ausnahme von AIDS und durch AIDS ausgelöste Entzündungen sowie deren Folgeerkrankungen, nämlich die Degeneration von Bindegewebe.

8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Eradikation des Hepatitis C Virus.
9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.
10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche als Zusatz zu Impfstoffen.

AMENDED SHEET

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 11 August 2000 (11.08.00)	Applicant's or agent's file reference 15798
International application No. PCT/EP99/10350	Priority date (day/month/year) 23 December 1998 (23.12.98)
International filing date (day/month/year) 23 December 1999 (23.12.99)	
Applicant JOMAA, Hassan	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
01 July 2000 (01.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Olivia RANAIVOJAONA
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Juli 2000 (06.07.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/38660 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/663,
A61P 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/10350

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Dezember 1999 (23.12.1999)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
198 59 668.5 23. Dezember 1998 (23.12.1998) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse
24, D-35398 Giessen (DE).

(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel,
Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,

IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts: 21. Dezember 2000

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 00/38660 A3

(54) Title: USE OF BISPHOSPHONATES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIOUS PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BISPHOSPHONATEN ZUR PROPHYLAXE UND ZUR BEHANDLUNG VON IN-
FEKTIÖSEN PROZESSEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of bisphosphonic acids of general formula (I) and derivatives thereof for the thera-
peutic and prophylactic treatment of infectious processes caused by viruses, bacteria, fungi or parasites in humans and animals, by
deactivating the $\gamma\delta$ T cells.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Bisphosphonsäuren der allgemeinen Formel (I), und ihren Derivaten zur therapeutischen
und prophylaktischen Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten
hervorgerufen werden durch Inaktivierung der $\gamma\delta$ -T-Zellen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/04555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L2/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 13, 1 April 1985 (1985-04-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 109663, MERO, ENDRE: "Bactericidal effect of commonly used disinfectants on Legionella pneumophila" XP002122028 abstract & LEGIONELLA, PROC. INT. SYMP., 2ND (1984), MEETING DATE 1983, 346-8. EDITOR(S): THORNSBERRY, CLYDE. PUBLISHER: AM. SOC. MICROBIOL., WASHINGTON D. C. , --- -/-	1,3

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 1999

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Muellners, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/04555

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 19, 4 November 1996 (1996-11-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 242907, NAGAI, AKIHIKO: "Suppressive effects of EDTA for Pseudomonas aeruginosa products biofilm" XP002122029 abstract & GIFU DAIGAKU IGAKUBU KIYO (1996), 44(1), 193-200 ,	1,4-6, 10,11
X	DE 31 27 270 A (LINK INGRID ;LINK GOTTLIEB (DE)) 24 March 1983 (1983-03-24) page 3, paragraph 1	1,6-9, 12-18, 20,21
X	SEYMOUR S BLOCK: "Disinfection, Sterilization, and Preservation, Fourth Edition " 1991 , LEA & FEBIGER , PILADELPHIA,US XP002086982 chapter 29: Sterilization by Heat, pages 495-526 page 500, left-hand column, paragraph 3 page 500, right-hand column, last paragraph page 501, right-hand column, paragraph 3 page 502; figures 29-4 page 503, paragraph 3	6,7,10, 14,15, 19-21
X	EP 0 702 963 A (WEIGERT CHEM FAB) 27 March 1996 (1996-03-27) claims 1-3	6-8, 19-21
X	EP 0 270 254 A (COLLAGEN CORP) 8 June 1988 (1988-06-08) column 3, line 55 -column 4, line 36 column 5, line 3 - line 30 column 12, line 13 - line 26; claim 4	18
X	GB 1 106 166 A (B-D LABORATORIES INC) claims 1,3	22-24
X	WO 90 00201 A (HYMAN EDWARD S) 11 January 1990 (1990-01-11) page 9, paragraph 2 - page 10, penultimate paragraph page 11, paragraph 3 page 26, paragraph 1 page 27, paragraph 2 page 28, last paragraph -page 29, paragraph 1 page 48; claims 13,14,16; examples III,,VII	25-29, 36-38
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/EP 99/04555

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 07408 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;CROWLEY PATRICK JOHN (GB)) 14 March 1996 (1996-03-14) page 1, line 2 - line 13 page 2, line 1 - line 13 page 5, line 16 - line 19 page 7, line 31 -page 8, line 16; claims 1-9,19,20,27	25-27, 30,36-38
X	US 3 683 080 A (FRANCIS MARION D) 8 August 1972 (1972-08-08) column 1, line 18 -column 2, line 46; claims 15-25	31-33, 37,38
X	US 5 183 815 A (SAARI WALFRED S ET AL) 2 February 1993 (1993-02-02) column 1, line 9 - line 33 column 1, line 45 - line 55	31-38
X	DE 44 30 587 A (SCHULZ RONALD DIPL ING DR RER) 22 February 1996 (1996-02-22) column 5, line 20 -column 7, line 5	39-41
A	EP 0 460 414 A (KAJANDER E OLAVI) 11 December 1991 (1991-12-11) the whole document & US 5 135 851 A cited in the application	1-41
A	US 4 845 125 A (GEIER GEORGE E) 4 July 1989 (1989-07-04) column 1 -column 2, line 45	25-38
P,A	KAJANDER, E. OLAVI ET AL: "Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation" PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. (1998), 95(14), 8274-8279 , XP002122025 the whole document	1-41
P,X	page 8274, last paragraph -page 8275, paragraph 1	18
P,X	VOGEL G: "Bacteria to blame for kidney stones ? 'news!.' SCIENCE, (1998 JUL 10) 281 (5374) 153. , XP002122026 right-hand column, penultimate paragraph	25,26, 29,36,37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/ 04555

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25-38
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 25 - 38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2164851 A	03-04-1986	JP 1873770 C JP 5088201 B JP 61165309 A	26-09-1994 21-12-1993 26-07-1986
DE 3127270 A	24-03-1983	NONE	
EP 0702963 A	27-03-1996	DE 4434308 A AT 175880 T DE 59504886 D	28-03-1996 15-02-1999 04-03-1999
EP 0270254 A	08-06-1988	CA 1320451 A US 4865602 A AU 603744 B AU 8068087 A DE 3784646 A ES 2053562 T GR 3007382 T JP 1882498 C JP 6002151 B JP 63132664 A JP 1901006 C JP 5305133 A JP 6022571 B US 5035715 A US 5123925 A AT 86505 T CA 1310918 A	20-07-1993 12-09-1989 22-11-1990 12-05-1988 15-04-1993 01-08-1994 30-07-1993 10-11-1994 12-01-1994 04-06-1988 27-01-1995 19-11-1993 30-03-1994 30-07-1991 23-06-1989 15-03-1993 01-12-1993
GB 1106166 A		NONE	
WO 9000201 A	11-01-1990	US 4992365 A AT 133206 T AU 3575089 A DE 68925481 D DE 68925481 T EP 0419502 A	12-02-1991 15-02-1996 23-01-1990 29-02-1996 13-06-1996 03-04-1991
WO 9607408 A	14-03-1996	AU 3471995 A EP 0782443 A JP 10505595 T TR 960190 A	27-03-1996 09-07-1997 02-06-1998 21-06-1996
US 3683080 A	08-08-1972	NONE	
US 5183815 A	02-02-1993	CA 2059421 A EP 0496520 A JP 4352795 A JP 7035395 B	23-07-1992 29-07-1992 07-12-1992 19-04-1995
DE 4430587 A	22-02-1996	NONE	
EP 0460414 A	11-12-1991	US 5135851 A AT 122725 T DE 69109744 D DE 69109744 T DK 460414 T ES 2072478 T GR 3016991 T	04-08-1992 15-06-1995 22-06-1995 12-10-1995 10-07-1995 16-07-1995 30-11-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/EP 99/04555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N63/04 A01N61/00 A01N59/00 A01N57/18 A01N37/44
A01N37/36 A61K31/7036 A61K31/66 A61K31/65 A61K31/43
A61L2/02 A61L2/04 A61L2/06 A61L2/08 A61L2/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 127, no. 16, 20 October 1997 (1997-10-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 217730, KAJANDER, E. OLAVI ET AL: "Nanobacteria from blood, the smallest culturable autonomously replicating agent on Earth" XP002122027 abstract & PROC. SPIE-INT. SOC. OPT. ENG. (1997), 3111(INSTRUMENTS, METHODS, AND MISSIONS FOR THE INVESTIGATION OF EXTRATERRESTRIAL MICROORGANISMS), 420-428 , ---	1-41
X	GB 2 164 851 A (AUCHINCLOSS THOMAS R) 3 April 1986 (1986-04-03) page 1, line 61 -page 2, line 40 page 3 -page 5, line 9 ---	1,2
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 1999

Date of mailing of the international search report

25/11/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muellners, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/10350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/663 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BYINGTON, CARRIE L. ET AL: "Entamoeba histolytica: computer-assisted modeling of phosphofructokinase for the prediction of broad-spectrum antiparasitic agents" EXP. PARASITOL. (1997), 87(3), 194-202 , XP000911969 the whole document	1-6,8,10
X	NICOLAI B. ET AL: "Also virus -induced Paget's disease can be treated!. EVENTUELL VIRAL BEDINGT, DENNOCH GUT BEHANDELBAR." THERAPIEWOCHE, (1995) 45/31 (1824+1826-1827). , XP000911950 the whole document	1-4,6,8,10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2000

Date of mailing of the international search report

17/10/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter onal Application No

PCT/EP 99/10350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FAZIO G D ET AL: "ANTIVIRAL ACTIVITY OF 2 INORGANIC PYROPHOSPHATE ANALOGS PHOSPHONOACETIC ACID PAA AND TETRASODIUM CARBONYL BIPHOSPHONATE TCB" FITOPATOLOGIA BRASILEIRA, vol. 13, no. 2, 1988, page 114 XP000861916 ISSN: 0100-4158 abstract	1-4
X	EP 0 541 037 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 12 May 1993 (1993-05-12) abstract page 2, line 41-47 page 17, line 15-19; claim 35; tables 1-21	1-5,8
X	US 5 652 227 A (TERONEN OLLI PEKKA ET AL) 29 July 1997 (1997-07-29) abstract	1-4,8,10
X	GB 2 312 165 A (UNIV NOTTINGHAM) 22 October 1997 (1997-10-22) abstract page 4, paragraph 4 -page 5, paragraph 4; claims 1-18	1-4,8,10
X	WO 97 43437 A (ROGERS MICHAEL JOHN ;WATTS DONALD JEREMY (GB); UNIV SHEFFIELD (GB)) 20 November 1997 (1997-11-20) abstract; claim 9; example 1	1-5,8,10
E	WO 00 01238 A (CIFTCIOGLU NEVA ;KAJANDER E OLAVI (FI)) 13 January 2000 (2000-01-13) abstract; claims 31-33 page 51, line 17 -page 55, line 16; tables 2,6	1-8,10
E	DE 198 28 450 A (JOMAA HASSAN) 30 December 1999 (1999-12-30) the whole document	1,11
X	SANSONI PAOLO ET AL: "Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro." JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, vol. 10, no. 11, 1995, pages 1719-1725, XP000861815 ISSN: 0884-0431 abstract	1-4

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/EP 99/10350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ZOJER N ET AL: "Effects of bisphosphonate treatment on lymphocyte subsets." ANNALS OF HEMATOLOGY, vol. 77, no. SUPPL. 2, 1998, page S72 XP000861814 Annual Congress of the German and Austrian Societies of Hematology and Oncology; Frankfurt, Germany; October 25-28, 1998 ISSN: 0939-5555 abstract</p>	1-4,6,8, 10
X	<p>KUNZMANN V ET AL: "Stimulation of human gammadelta T cells by aminobisphosphonates used in treatment of bone disorders." BLOOD, vol. 90, no. 10 SUPPL. 1 PART 1, 15 November 1997 (1997-11-15), page 575A XP000961891 39th Annual Meeting of the American Society of Hematology; San Diego, California, USA; December 5-9, 1997 ISSN: 0006-4971 abstract</p>	1-4,6,8, 10
X	<p>KUNZMANN V. ET AL: "Bisphosphonates used in treatment of bone disorders stimulate human.gamma..delta. T cells." IMMUNOBIOLOGY, (1997) 197/2-4 (221). , XP000911968 abstract</p>	1-4
X	<p>KUNZMANN V ET AL: "Pamidronate induces gammadelta T cell expansion in vivo and mediates anti-plasma cell activity in multiple myeloma." BLOOD, vol. 92, no. 10 SUPPL. 1 PART 1-2, 15 November 1998 (1998-11-15), page 279B XP000861909 40th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Miami Beach, Florida, USA; December 4-8, 1998 ISSN: 0006-4971 abstract</p>	1-4,6,8, 10

Continued from field 1.2

Patent claims 1, 4, 10, 11 relate to a product/method that is defined (i.a.) by the following parameters:

P1: the deactivation of gamma delta T-cells.

The use of these parameters in the given context must be considered a lack of clarity within the meaning of PCT Article 6. It is impossible to compare the parameters chosen by the applicant with the corresponding prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful, complete search impossible.

Patent claim nos. 2, 3, 5-11 relate to a disproportionately large number of possible compounds/therapeutic applications, of which only a small proportion are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and/or are disclosed in the patent application within the meaning of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to the extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought appears to be impossible. The search therefore focussed on those parts of the patent claims that are supported and disclosed within the above meaning, i.e. the parts concerning the compounds/therapeutic applications of the compounds that are specifically cited in claim no. 4, with the exception of "their derivatives" in conjunction with the therapeutic applications in claim nos. 5-9.

Furthermore, the term "their derivatives" in claim no. 4 must be considered unclear since it would not enable a person skilled in the art to clearly and comprehensively list the compounds falling under the term.

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/10350

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0541037	A	12-05-1993	CA 2082144 A	07-05-1993
			JP 6172372 A	21-06-1994
			US 5624917 A	29-04-1997
US 5652227	A	29-07-1997	AU 4541496 A	21-08-1996
			CA 2211783 A	08-08-1996
			EP 0806954 A	19-11-1997
			FI 973082 A	30-09-1997
			WO 9623505 A	08-08-1996
			JP 10513168 T	15-12-1998
GB 2312165	A	22-10-1997	AU 2518697 A	07-11-1997
			WO 9738696 A	23-10-1997
WO 9743437	A	20-11-1997	AU 2783397 A	05-12-1997
			EP 0952834 A	03-11-1999
WO 0001238	A	13-01-2000	AU 5029599 A	24-01-2000
DE 19828450	A	30-12-1999	AU 5503399 A	17-01-2000
			WO 0000182 A	06-01-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. klass. Aktenzeichen

PCT/EP 99/10350

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/663 A61P31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------	--	--------------------

X	BYINGTON, CARRIE L. ET AL: "Entamoeba histolytica: computer-assisted modeling of phosphofructokinase for the prediction of broad-spectrum antiparasitic agents" EXP. PARASITOL. (1997), 87(3), 194-202, XP000911969 das ganze Dokument	1-6,8,10
X	NICOLAI B. ET AL: "Also virus-induced Paget's disease can be treated! EVENTUELL VIRAL BEDINGT, DENNOCH GUT BEHANDELBAR." THERAPIEWOCHEN, (1995) 45/31 (1824+1826-1827)., XP000911950 das ganze Dokument	1-4,6,8,10

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. September 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

17/10/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FAZIO G D ET AL: "ANTIVIRAL ACTIVITY OF 2 INORGANIC PYROPHOSPHATE ANALOGS PHOSPHONOACETIC ACID PAA AND TETRASODIUM CARBONYL BIPHOSPHONATE TCB" FITOPATOLOGIA BRASILEIRA, Bd. 13, Nr. 2, 1988, Seite 114 XP000861916 ISSN: 0100-4158 Zusammenfassung	1-4
X	EP 0 541 037 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 12. Mai 1993 (1993-05-12) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 41-47 Seite 17, Zeile 15-19; Anspruch 35; Tabellen 1-21	1-5,8
X	US 5 652 227 A (TERONEN OLLI PEKKA ET AL) 29. Juli 1997 (1997-07-29) Zusammenfassung	1-4,8,10
X	GB 2 312 165 A (UNIV NOTTINGHAM) 22. Oktober 1997 (1997-10-22) Zusammenfassung Seite 4, Absatz 4 -Seite 5, Absatz 4; Ansprüche 1-18	1-4,8,10
X	WO 97 43437 A (ROGERS MICHAEL JOHN ;WATTS DONALD JEREMY (GB); UNIV SHEFFIELD (GB)) 20. November 1997 (1997-11-20) Zusammenfassung; Anspruch 9; Beispiel 1	1-5,8,10
E	WO 00 01238 A (CIFTCIOGLU NEVA ;KAJANDER E OLAVI (FI)) 13. Januar 2000 (2000-01-13) Zusammenfassung; Ansprüche 31-33 Seite 51, Zeile 17 -Seite 55, Zeile 16; Tabellen 2,6	1-8,10
E	DE 198 28 450 A (JOMAA HASSAN) 30. Dezember 1999 (1999-12-30) das ganze Dokument	1,11
X	SANSONI PAOLO ET AL: "Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro." JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, Bd. 10, Nr. 11, 1995, Seiten 1719-1725, XP000861815 ISSN: 0884-0431 Zusammenfassung	1-4
	-/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nationale Abkürzungen

PCT/EP 99/10350

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>ZOJER N ET AL: "Effects of bisphosphonate treatment on lymphocyte subsets." ANNALS OF HEMATOLOGY, Bd. 77, Nr. SUPPL. 2, 1998, Seite S72 XP000861814 Annual Congress of the German and Austrian Societies of Hematology and Oncology; Frankfurt, Germany; October 25-28, 1998 ISSN: 0939-5555 Zusammenfassung</p>	1-4, 6, 8, 10
X	<p>KUNZMANN V ET AL: "Stimulation of human gammadelta T cells by aminobisphosphonates used in treatment of bone disorders." BLOOD, Bd. 90, Nr. 10 SUPPL. 1 PART 1, 15. November 1997 (1997-11-15), Seite 575A XP000961891 39th Annual Meeting of the American Society of Hematology; San Diego, California, USA; December 5-9, 1997 ISSN: 0006-4971 Zusammenfassung</p>	1-4, 6, 8, 10
X	<p>KUNZMANN V. ET AL: "Bisphosphonates used in treatment of bone disorders stimulate human gamma..delta. T cells." IMMUNOBIOLOGY, (1997) 197/2-4 (221). , XP000911968 Zusammenfassung</p>	1-4
X	<p>KUNZMANN V ET AL: "Pamidronate induces gammadelta T cell expansion in vivo and mediates anti-plasma cell activity in multiple myeloma." BLOOD, Bd. 92, Nr. 10 SUPPL. 1 PART 1-2, 15. November 1998 (1998-11-15), Seite 279B XP000861909 40th Annual Meeting of the American Society of Hematology; Miami Beach, Florida, USA; December 4-8, 1998 ISSN: 0006-4971 Zusammenfassung</p>	1-4, 6, 8, 10

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Der geltenden Patentansprüche 1,4,10,11 ist auf ein Produkt/Verfahren, das (u.a.)

mittels folgenden Parameters definiert wird, zu beziehen:
P1: Inaktivierung der gammadelta-T-Zellen.

Die Verwendung dieser Parameter muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht.

Die geltenden Patentansprüche 2,3,5-11 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/therapeutischen Anwendungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen/therapeutischen Anwendungen der in Anspruch 4 spezifisch genannten Verbindungen, ausgenommen "deren Derivate" in Verbindung mit den therapeutischen Anwendungen der Ansprüche 5-9.

Des weiteren muss die Bezeichnung "deren Derivate" im Anspruch 4 als unklar angesehen werden, da diese Bezeichnung es dem Fachmann nicht erlaubt, eindeutig und ausführlich die unter diesem Begriff zu verstehenden Verbindungen aufzulisten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter: nales Aktenzeichen

PCT/EP 99/10350

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0541037 A	12-05-1993	CA 2082144 A	07-05-1993
		JP 6172372 A	21-06-1994
		US 5624917 A	29-04-1997
US 5652227 A	29-07-1997	AU 4541496 A	21-08-1996
		CA 2211783 A	08-08-1996
		EP 0806954 A	19-11-1997
		FI 973082 A	30-09-1997
		WO 9623505 A	08-08-1996
		JP 10513168 T	15-12-1998
GB 2312165 A	22-10-1997	AU 2518697 A	07-11-1997
		WO 9738696 A	23-10-1997
WO 9743437 A	20-11-1997	AU 2783397 A	05-12-1997
		EP 0952834 A	03-11-1999
WO 0001238 A	13-01-2000	AU 5029599 A	24-01-2000
DE 19828450 A	30-12-1999	AU 5503399 A	17-01-2000
		WO 0000182 A	06-01-2000

REICHEL u. REICHEL
Patenterwälte

Eingegangen:

29. Dec. 2000

Frist: